

BODY FLUID PROCESSOR ENABLING DIRECT HEMOPERFUSION

Publication number: WO02060512 (A1)

Publication date: 2002-08-08

Inventor(s): NAKATANI MASARU [JP]; KOBAYASHI AKIRA [JP];
FURUYOSHI SHIGEO [JP] +

Applicant(s): KANEKA CORP [JP]; NAKATANI MASARU [JP];
KOBAYASHI AKIRA [JP]; FURUYOSHI SHIGEO [JP] +

Classification:

- international: **A61M1/36; A61M1/36; (IPC1-7): A61M1/00**

- European: A61M1/36C4F; A61M1/36P

Application number: WO2002JP00683 20020130

Priority number(s): JP20010021480 20010130

Also published as:

EP1356832 (A1)
EP1356832 (A4)
US2004222144 (A1)
US7320757 (B2)
JP4138488 (B2)
CN1489481 (A)
CN1220531 (C)
CA2434191 (A1)

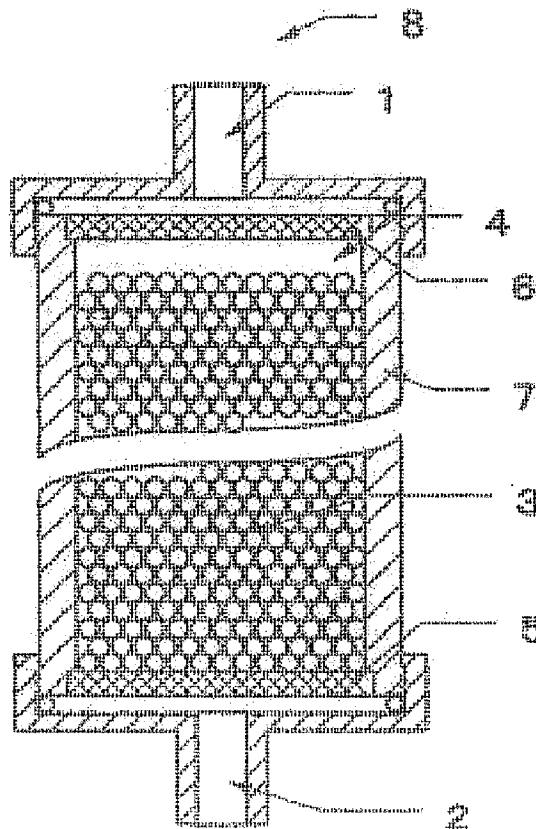
<< less

Cited documents:

JP61011620B2 (B2)
JP10005329 (A)
JP3242300 (A)

Abstract of WO 02060512 (A1)

A safe and practically useful body fluid processor whereby blood taken out from a patient can be directly processed, characterized by having a favorable blood cell permeability and showing an extremely low risk of the generation and leakage of fine particles. Namely, a body fluid processor enabling direct hemoperfusion wherein the ratio of sedimented particles to the volume of the space in which the particles for processing body are to be packed is 100% or less and the space in which the particles for processing body fluid are to be packed in the body fluid processor is filled with the particles for processing body fluid and a filling liquid at a ratio of 95% or more but not more than 100%.



Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 8 月 8 日 (08.08.2002)

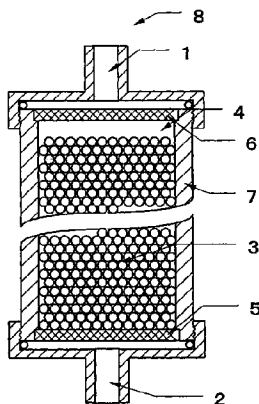
PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/060512 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61M 1/00 (KOBAYASHI, Akira) [JP/JP]; 〒 566-0072 大阪府 摂津市 鳥飼西 5 丁目 1-1 Osaka (JP). 古吉 重雄 (FURUYOSHI, Shigeo) [JP/JP]; 〒 566-0072 大阪府 摂津市 鳥飼西 5 丁目 1-1 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/00683
- (22) 国際出願日: 2002 年 1 月 30 日 (30.01.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願 2001-21480 2001 年 1 月 30 日 (30.01.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 鐘淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒 530-8288 大阪府 大阪市 北区中之島 3 丁目 2 番 4 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中谷 勝 (NAKATANI, Masaru) [JP/JP]; 〒 566-0072 大阪府 摂津市 鳥飼西 5 丁目 1-1 Osaka (JP). 小林 明
- (74) 代理人: 安富 康男, 外 (YASUTOMI, Yasuo et al.); 〒 532-0011 大阪府 大阪市 淀川区西中島 5 丁目 4 番 20 号 中央ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): CA, CN, JP, KR, US.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BODY FLUID PROCESSOR ENABLING DIRECT HEMOPERFUSION

(54) 発明の名称: 直接血液灌流が可能な体液処理器



(57) Abstract: A safe and practically useful body fluid processor whereby blood taken out from a patient can be directly processed, characterized by having a favorable blood cell permeability and showing an extremely low risk of the generation and leakage of fine particles. Namely, a body fluid processor enabling direct hemoperfusion wherein the ratio of sedimented particles to the volume of the space in which the particles for processing body are to be packed is 100% or less and the space in which the particles for processing body fluid are to be packed in the body fluid processor is filled with the particles for processing body fluid and a filling liquid at a ratio of 95% or more but not more than 100%.



(57) 要約:

患者から取り出した血液を直接処理できる体液処理器であって、血球の通過性が良好で、かつ微粒子発生、流出に関する危険性が極めて小さいという特徴を有する、安全で実用的な体液処理器を提供する。

体液処理用粒子を充填する空間の容積に対する充填された体液処理用粒子の沈降体積の割合が100%以下であり、かつ体液処理器内の体液処理用粒子を充填する空間が体液処理用粒子および充填液により95%以上100%以下で満たされている直接血液灌流が可能な体液処理器。

明細書

直接血液灌流が可能な体液処理器

技術分野

- 5 本発明は、患者から取り出した血液から疾患関連物質の濃度を低下させた後に血液を患者に戻す体外循環治療において、直接血液を処理することが可能な体液処理器であり、良好な血球通過性を示し、かつ微粒子が流出する危険性が極めて小さい、安全で実用的な体液処理器に関するものである。

10 背景技術

- 血液中に疾患関連因子が蓄積することに起因する疾患などにおいて、薬剤の投与などでは十分な改善が達成できない場合、体外循環による血液浄化法（体外循環治療）は有効な治療法として用いられている。体外循環治療は、血液を体外に取り出し、血液中に蓄積している原因物質、異常細胞をはじめとする疾患関連因子を除去、あるいはそれらを改善するために何らかの影響を与えた後、血液を患者に戻す方法である。

- これまでの体外循環治療としては、除去対象が分子量が小さい物質の場合、血液透析、血液濾過、血液透析濾過などによる除去が効率的で、例えば腎疾患（腎不全）患者の血液中に蓄積した老廃物質の除去に有効に利用されている。除去対象が血液透析などでは除去できないほど分子量の大きい物質の場合、血漿分離膜等で予め血液から血漿を分離し、血漿を体液処理器で処理する血漿灌流方式の血液浄化法が数多く開発され、普及している。血漿中に存在する原因物質の濃度を低下させる方法には、吸着、膜分離、沈殿分離などいくつかの方法がある。

- 25 吸着体を用いて血漿から原因物質を除去する体外循環治療の具体的な方式としては、吸着体を入口と出口を有する容器に充填し、直接血漿を流入させ、流出した血漿を患者に戻す方式（オンライン方式）、もしくは予め吸着体を入れた血液バッグなどに血漿を加え、混合した後、吸着体を濾過した血漿を患者に戻す方式（バッチ方式）があるが、操作の簡便さからオンライン方式が好んで用いられる。

一方で近年、体液処理用粒子を用いた体外循環治療として、血液から血漿を分

離することなく直接血液を体液処理用粒子に接触させる方式が操作の簡便性から注目されている。直接血液を処理するオンライン方式は直接血液灌流方式と呼ばれている。直接血液灌流方式の場合、体液処理用粒子の間を血球成分が安定して通過できること、かつ体液処理器から微粒子などの異物の流出がほとんどないことが必要となる。加えて、患者や医療スタッフに負担を与えない程度の時間で治療を終了できるよう、血液を効率的に処理することが必要となり、容易には達成できない技術である。

安定して直接血液を灌流できるための主要な因子の一つは体液処理用粒子の粒径である。一般に、体液処理効率を高めるためには体液処理用粒子の平均粒径を小さくし有効表面積を大きくすればよいが、粒径を小さくしすぎると、粒子間の空間が小さくなるため、血球の通過性が悪くなり、安定して直接血液を灌流することが困難になる。

これまでに体液処理用粒子の物理的、化学的特性の面から直接血液灌流方式に適した体液処理用粒子の研究が行われてきた。特開昭63-115572号公報では平均粒径と粒径分布に着目し、「容積平均粒径が80～400 μ mであって、80容量%以上の粒子が容積平均粒径の $\pm 20\%$ 以内に分布し、粒径が74 μ m未満の粒子が5容量%以上で、25 μ m未満の粒子が0.1容量%以下」にすることにより直接血液灌流が可能な球状粒子として利用できることが記載されている。また、特開平10-005329号公報では「硫酸化多糖類および／またはその塩が水不溶性担体に結合」することにより通血性が向上し、もとの水不溶性担体に比べて平均粒径を小さくできることが記載されている。

しかし、これらいずれの場合も、体液処理用粒子としての有用性の検討はなされているが、実用に際しては、体液処理用粒子として優れたものであることはもちろんであるが、さらに体液処理用粒子を充填した体液処理器として優れた特性を有する必要がある。

直接血液灌流方式の体液処理器の実用性の観点で重要な点は、血球通過性が良好で、かつできるだけ速い流速で安定的に血液を流すことができることが重要である。これらが達成できることにより患者や医療スタッフに負担を与えない程度の短い治療時間での効率的な治療が達成できる。

また、直接血液灌流方式の体液処理器の安全性の観点で重要な点は、体液処理器からの微粒子の流出に関する懸念が小さいことである。体液処理器内に微粒子が大量に存在する場合、血液とともに微粒子が体液処理器より流出し、患者の血管内に戻され、毛細血管を詰まらせる危険性がある。そこで、微粒子流出の懸念を少なくする意味からも、微粒子が発生しない体液処理用粒子を微粒子が存在しない状態で充填した体液処理器が理想的である。しかしながら、体液処理用粒子は体液処理が効率的に行われるよう多孔質のものが使用されることが多いため、微粒子の発生しない体液処理用粒子を提供することは技術上極めて難しく、上述のような理想的な体液処理器は実現不可能である。従って、微粒子発生ができるだけ少ない体液処理用粒子を微粒子が少ない状態で充填し、振動等が加えられても体液処理器内で微粒子が発生することを抑えることが重要となる。

そのための方法としては、特公昭61-11620号公報に開示されているごとく「吸着剤を押圧し、カラムの中で確実に固定」することにより体液処理器内で体液処理用粒子が容易に移動できない状態とし、微粒子の発生を抑制する方法が知られている。しかしながら該公報においては、直接血液灌流方式が可能な体液処理器として有用であるかどうか、すなわち血液を直接安定的に流せるかどうかの検討はなされていない。直接血液灌流方式の体液処理器の場合では、体液処理用粒子を押圧することにより固定化すると、粒子間が狭くなって血液が流れ難くなったり、圧縮により粒子が破壊して微粒子が発生することが懸念される。

逆に体液処理器内で体液処理用粒子が固定されておらず、体液処理用粒子が移動できる状態の場合、振動等により体液処理用粒子が衝突を起こし、微粒子が発生することが懸念される。

以上のような安全性や実用性の観点から直接血液灌流が可能な体液処理器について、十分な検討がなされていないのが現状である。

25

発明の要約

本発明は、上記課題に対して、微粒子の発生および流出に関する危険性が極めて小さく、かつ可能な限り速い流速で安定的に血液を流すことができる直接血液灌流方式の体液処理器を提供するものである。

本発明者らは、体液処理用粒子、および充填液の充填状態と通血性、微粒子流出の関連について鋭意研究を行った。その結果、体液処理用粒子を充填する空間の容積に対する充填された体液処理用粒子の沈降体積の割合を100%以下とし、かつ体液処理用粒子を充填する空間を体液処理用粒子および充填液により95%
5 以上かつ100%以下の範囲で満たすことにより、速い流速であっても血球通過性に優れ、かつ微粒子の発生および流出の危険性が極めて小さく、実用に供することができる体液処理器を得られることを見出し、本発明の完成に至った。

すなわち、本発明は「液の流入口と流出口を有し、かつ流出口近傍にメッシュが装着された容器内に体液処理用粒子および充填液が充填された体液処理器であ
10 って、体液処理用粒子を充填する空間の容積に対する充填された体液処理用粒子の沈降体積の割合が100%以下であり、かつ体液処理器内の体液処理用粒子を充填する空間が体液処理用粒子および充填液により95%以上100%以下で満たされている直接血液灌流が可能な体液処理器」である。

また、本発明は、体液処理用粒子の平均粒径が $80\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下である直接血液灌流が可能な体液処理器；メッシュの目開きが、 $20\mu\text{m}$ 以上でかつ体液処理用粒子の平均粒径の $1/2$ 未満の大きさである直接血液灌流が可能な体液処理器；体液処理用粒子が硬質である直接血液灌流が可能な体液処理器；体液処理用粒子の担体が親水性担体である直接血液灌流が可能な体液処理器；体液処理用粒子の担体がセルロース類よりなる担体である直接血液灌流が可能な体液
20 処理器に関する。

発明の詳細な開示

本発明に用いる体液処理器の容器は、該容器に流入口と流出口があり、流出口近傍にメッシュが装着されているものである。

25 この容器の材質としては特に限定されないが、例えば、ポリプロピレン、ポリカーボネートなどが挙げられる。

用いられるメッシュは、体液処理用粒子が体液処理器から漏洩しないように保持でき、かつ血液を通過させることができるものである。メッシュの形態としては、繊維を交差させたり、編んだもの、平板に多数の孔が開いたもの、不織布、

綿栓などのフィルター、すだれ状のものなどいずれでもよい。メッシュの材質としては特に限定されないが、例えば、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリアミド、ナイロンなどが挙げられる。

- 血液が流れるメッシュの開口部分を目開きと呼ぶが、この目開きの値として、
- 5 開口部分の形が円形の場合は直径を用いることができる。四角形の場合は面積が同じになる相当円の直径を用いることができる。開口部がすだれ状の場合は間隔の短い側の長さをを用いることができる。

- 血液を通すためには、メッシュの目開きは $20\ \mu\text{m}$ 以上であることが好ましく、これ未満になると血球がメッシュにトラップされやすくなる。また、体液処理用
- 10 粒子の漏洩を防止するには、メッシュの目開きは体液処理用粒子の平均粒径の $1/2$ 未満の大きさであることが好ましい。より好ましくは、 $30\ \mu\text{m}$ 以上でかつ体液処理用粒子の平均粒径の $2/5$ 未満の大きさである。特に、粒径分布がある場合、平均粒径より粒径の小さい粒子の存在も考慮し、粒径の小さい粒子が漏洩しない目開きにすることが好ましい。

- 15 また、体液処理器内に存在する体液処理用粒子が流入口から流出することを防止する観点から、流入口近傍にも同様のメッシュが装着されていてもよい。

- 本発明の体液処理器は、充填された体液処理用粒子の沈降体積の割合が該粒子を充填する空間の容積の 100% 以下で、かつ体液処理器内の体液処理用粒子を充填する空間が体液処理用粒子および充填液により 95% 以上かつ 100% 以下
- 20 で満たされている。

以下、説明のため、体液処理用粒子を充填する空間の容積に対する充填された体液処理用粒子の沈降体積の割合を充填率、体液処理器内の体液処理用粒子を充填する空間に対する体液処理用粒子および充填液が占める割合を占有率という。

- 本発明における充填率は、体液処理用粒子を充填する空間に充填された体液処理用粒子の沈降体積を V_a 、体液処理用粒子を充填する空間の容積を V_j とすると、下式により算出される。
- 25

$$\text{充填率 (\%)} = V_a / V_j \times 100$$

なお、 V_a は以下のように求める。すなわち、体液処理用粒子を充填する空間に充填された体液処理用粒子の全量を、水を追加しながらスラリーとしてメスシ

リンダーに移しとり、メスシリンダー内のスラリー状の体液処理用粒子を自然に沈降させる。この後、ガラス製の容器を落下させても容易に割れないゴム製のマットなどの上に該メスシリンダーを置き、10cm程度の高さから鉛直方向にこのメスシリンダーを10回程度落下させる。15分以上静置した後、体液処理用

5 粒子の沈降体積を読みとる。この落下、静置の操作を繰り返し、体液処理用粒子の沈降体積が変化しなくなった段階の体液処理用粒子の沈降体積を V_a とする。

本発明における占有率は以下のようにして求める。すなわち、体液処理用粒子を充填する空間に充填された体液処理用粒子および充填液を、一定量の水（体積を V_w とする）を用いてスラリーとしてメスシリンダーにすべて移し取る。この

10 スラリー全体の体積（ V_{in} ）をメスシリンダーの目盛りを読むことで求める。占有率は下式により算出される。

$$\text{占有率 (\%)} = (V_{in} - V_w) / V_j \times 100$$

充填率が100%の状態は、体液処理器の体液処理用粒子を充填する空間の容積と等しい体液処理用粒子が充填された状態であり、体液処理用粒子が容易に移動することはなく、同時に体液処理用粒子の変形、圧縮も無いため、振動等による微粒子発生

15 の懸念が少ない理想的な状態と考えられる。しかしながら実際に体液処理器を製造する場合、体液処理用粒子の充填率を常に100%に合わせることは不可能であり、製造した体液処理器の充填率に幅が生じることは避けられない。

20 一方、充填率が100%未満の場合、体液処理用粒子が固定されていない状態であり、体液処理器内で体液処理用粒子が移動できるため、振動等により体液処理用粒子が衝突し、微粒子が発生することが懸念される。治療中に体液処理器から微粒子が流出する可能性を低減するためには、体液処理器内の微粒子数が少ないほうがよい。

25 そこで本発明者らは、鋭意検討の結果、充填率が100%以下で、かつ占有率が95%以上かつ100%以下であれば、直接血液灌流が可能な体液処理器として実用的な通血が行え、かつ微粒子の発生も抑制できることを見いだした。

充填率が100%を超える場合、体液処理器内で体液処理用粒子が固定されている状態であり、体液処理用粒子が容易に移動できないため、振動等により体液

処理用粒子が衝突し、微粒子が発生する可能性は小さい。しかしながら、充填率が100%を超える体液処理器に血液を流した場合に、血球、特に血小板の通過性が安定しない場合が多く、また場合によっては徐々に圧力損失が上昇しついには血液が流せなくなった。これは充填率が100%を超える場合、体液処理用粒子は充填前の状態に比べ変形圧縮をしており、過度に変形圧縮を受けている場合には、粒子間が狭くなり血球の通過性が低下しているものと考えられる。

これに対し、充填率が100%以下の場合、血液を流した場合の血球の通過性は良好であり、圧力損失が安定した状態で血液を流すことができることがわかった。充填率の下限は特に設定されないが、あまりに充填率が低くなると体液処理用粒子の充填量が少なくなり、目的とする体液処理が達成しにくくなる。また充填率が低くなると、体外に持ち出される血液量が多いわりには血液処理効率が低下するため、好ましくは充填率70%以上、より好ましくは充填率85%以上、さらに好ましくは充填率90%以上、最も好ましくは充填率95%以上である。

さらに詳細な検討の結果、占有率が95%以上100%以下、最も好ましくは98%以上100%以下であれば、充填率が100%の場合はもちろんのこと、100%未満、すなわち体液処理用粒子が固定されておらず、体液処理用粒子が移動できる状態であっても、振動後の体液処理器内の微粒子数は非常に少ないことを見いだした。また、血液の替わりに生理食塩液を流し、体液処理器から流出する微粒子数を測定したところ、流出する微粒子はほとんど検出されず、微粒子が流出する危険性が極めて小さい体液処理器を提供できることが判った。

本発明に用いる体液処理用粒子は常温常圧下で固体であり、かつ水不溶性である物質である。

本発明に用いる体液処理用粒子の形状は概ね球状であり、その平均粒径が80 μm 以上であることが好ましい。平均粒径が小さすぎると粒子間の空隙が狭くなり血球通過性が悪くなりやすい。平均粒径の上限については特にクリティカルな値は無いが、平均粒径が大きくなるに従い体液処理用粒子の表面積が小さくなり、体液処理効率が低下しやすいため、500 μm 以下であることが望ましい。より好ましくは、平均粒径は120 μm 以上かつ300 μm 以下である。

本発明に用いる体液処理用粒子の粒径分布については、どの粒子も同じ粒径で

- ある均一粒径の場合も、種々の粒径のものが混在する、いわゆる粒径分布のある場合のいずれでもよい。ただしあまりに粒径分布が大きすぎると平均粒径が同じでも小さい粒子が多く存在するため、粒子間の空隙の狭い部分ができてしまい、血球通過性が悪くなるので、粒径分布はできるだけ狭い方がよく、50%以上の
- 5 粒子が平均粒径の±20%以内に分布することが好ましく、さらに60%以上の粒子が平均粒径の±20%以内に分布することがより好ましい。

- 本発明に用いる体液処理用粒子の強度としては、あまり柔らかいもの、容易に壊れるものは好ましくない。通血した場合に、圧密化が生じると十分な血液流速が得られなくなり、処置時間の延長さらには処置続行不可能となりうるので、
- 10 体液処理用粒子の圧密を防ぐためには、体液処理用粒子は十分な機械的強度を有するもの（硬質）であることが好ましい。ここでいう硬質とは、後記参考例に示すごとく、体液処理用粒子を円筒状カラムに均一に充填し、水性液体を流した際の圧力損失と流速の関係が、少なくとも圧力損失が 0.3 kg f / cm^2 （約220 mmHg）になるまでは直線関係にあるものをいう。
- 15 本発明に用いる体液処理用粒子は、適当な大きさの細孔を多数有する、すなわち多孔構造であることが、体液処理を効率的に行える観点からより好ましい。多孔構造とは、基礎高分子母体が微小球の凝集により1個の球状粒子を形成する際に、微小球の集塊によって形成される空間（マクロポアー）を有する固体物質の場合には当然であるが、基礎高分子母体を構成する1個の微小球内の核と核との集塊の間に形成される細孔を有する固体物質の場合、または三次元構造（高分子網目）を有する共重合体が親和性のある有機溶媒で膨潤された状態のときに存在する細孔（ミクロポアー）を有する固体物質の場合も含まれる。
- 20

- 本発明における体液処理用粒子の担体の材質は特に限定されないが、セルロース類、デキストリンなどの多糖類からなる有機担体、ポリスチレン、ポリアクリル
- 25 ルアミド、ポリアクリル酸エステル、ポリメタクリル酸エステル、ポリビニルアルコール、エチレン-酢酸ビニル共重合体けん化物などの合成高分子などが代表例として挙げられる。また微粒子発生を抑制する観点、ならびに血球通過性をよくする観点から、体液処理用粒子の表面はなめらかな方がよい。

これらの担体の材質の中でも、親水性担体が非特異的吸着が少ないため好まし

い。ここでいう親水性担体とは、担体を構成する化合物を平板状にしたときの水との接触角が60度以下の担体を指す。このような担体としては、セルロース類、ポリビニルアルコール、エチレン-酢酸ビニル共重合体けん化物、ポリアクリルアミドなどが代表例として挙げられるが、これらの例に限定されない。

- 5 なかでもセルロース類からなる担体が最も好ましく用いられる。セルロース類からなる担体は、(1) 機械的強度が比較的高く、強靱であるため、破壊されたり微粒子を生じたりすることが少なく、カラムに充填した場合に血液を高流速で流しても圧密化しにくいため高流速で血液を流すことが可能となる、(2) 安全性が合成高分子担体に比べてより高いなどの優れた点を有しており、本発明における体液処理用粒子として最も好適に用いることができる。

- 本発明でいうセルロース類とは、天然セルロース、再生セルロースおよびセルロース誘導体の少なくとも1種のことである。例えば天然セルロースとしては、木綿繊維を脱脂したもの、麻類の繊維、木材からリグニンやヘミセルロースなどを除去して得られるパルプ、該パルプをさらに精製して得られる精製セルロース
- 15 などがある。また、再生セルロースとは、天然セルロースをいったんセルロース誘導体にしたのち加水分解などにより再生させたセルロースのことである。セルロース誘導体としては、例えば天然または再生セルロースの水酸基の一部または全部がエステル化および/またはエーテル化されたものなどが挙げられる。前記セルロースの水酸基の一部または全部がエステル化されたものの具体例としては、
- 20 例えば酢酸セルロース、プロピオン酸セルロース、酪酸セルロース、ニトロセルロース、硫酸セルロース、リン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、硝酸セルロース、セルロースのジカルボン酸エステルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。また前記セルロースの水酸基の一部または全部がエーテル化されたものの具体例としては、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、ベンジルセルロース、シアノエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ア
- 25 ミノエチルセルロース、オキシエチルセルロースなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

なお、これらの担体をそのまま体液処理用粒子として用いることも可能であるが、これらの担体に対し、いわゆるリガンドを固定化したものを体液処理用粒子

- として用いてもよい。固定化するリガンドの例としては、フェニルアラニン、トリプトファンなどのアミノ酸、ポリリジン、ジエチルアミノエチル基を有する化合物などの陽性荷電を有する化合物、ポリアクリル酸、デキストラン硫酸などの陰性荷電を有する化合物、 n -ヘキサデシルアミンなどの疎水性を有する化合物、
- 5 ポリミキシンなどの抗生物質、蓄積している疾患関連因子に対する抗体あるいはその部分ペプチドなどが挙げられるが、これらの例に限定されない。

- 本発明における充填液としては、例えば、水、電解質溶液（生理食塩液、クエン酸ナトリウム液など）、 pH を一定に保つための緩衝液（クエン酸-クエン酸ナトリウム緩衝液、クエン酸-水酸化ナトリウム緩衝液、クエン酸-リン酸水素
- 10 ニナトリウム緩衝液、リン酸緩衝液など）、体液処理用粒子の変質を防ぐための酸化防止剤を溶解した溶液（亜硫酸ナトリウム含有水溶液、ピロ亜硫酸ナトリウム含有水溶液、L-アスコルビン酸含有水溶液、DL- α -トコフェロール含有水溶液など）などが挙げられ、体液処理用粒子の特性に応じて適宜選択することができる。

- 15 体液処理器の容積や血液流速などは、治療目的と患者の状態に応じて適切な条件を選択すればよい。一般的には、体液処理器の容積は $100 \sim 1000 \text{ ml}$ 、血液流速は 200 ml/min 以下で行われる。患者の体重が重い場合や濃度を低下させるべき疾患関連物質の濃度が高い場合は、濃度を低下させるべき疾患関連物質の量が多くなるので、体液処理器容積が大きいものが必要になる。もちろん容積の大きい体液処理器により体外循環治療を実施してもよいが、患者への負担を軽減するなどの目的から、場合によっては、体液処理器により疾患関連物質の濃度を低下させた後に、使用済みの体液処理器を未使用の体液処理器に交換したり、使用済みの体液処理器を賦活して疾患関連物質濃度の低下能力を回復した後、再度体外循環治療を行うこともできる。

- 25 本発明の体液処理器を用いた体外循環治療で用いられる抗凝固剤としては、例えば、ヘパリン、低分子量ヘパリン、メシル酸ナファモスタット、メシル酸ガベキサート、アルガトロバン、アシッド・シトレート・デキストロース液（ACD液）やシトレート・フォスフェート・デキストロース液（CPD液）などのクエン酸含有抗凝固剤などが挙げられ、いずれを用いてもよい。なかでもクエン酸を

含有する抗凝固剤であるACD-A液、CPD-A液は、血液中のカルシウムイオンをキレートし、強力な抗凝固力を発揮することからも、好ましい抗凝固剤として用いられる。

- 本発明の体液処理器を使用した体外循環回路の一例を説明する。患者から抜き出した血液を体液処理器に導く採血回路を体液処理器の液入口に接続し、原因物質を吸着除去した血液を患者に戻す返血回路を体液処理器の液出口に接続し、さらに、採血回路には血液を流すためのポンプをセットする。またエアーチャンバーを圧力計に接続し、体液処理器の液入口圧および液出口圧を測定し、体液処理器の圧損を測定することができる。実際の治療は、患者から取り出した血液を適当な抗凝固剤により抗凝固した後に体液処理器に導き、疾患関連物質の濃度を低下させた後に血液を患者に戻すことにより達成される。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の体液処理器の一実施例の概略断面図を示す。

- 図2は、円筒カラムに各材料を均一に充填し、水を流したときの流速と圧力損失との関係を示すグラフである。

- 次に、本発明の体液処理器を、一実施例の概略断面図である図1に基づき説明する。図1中、1は体液の流入口、2は体液の流出口、3は体液処理用粒子、4は充填液、5および6はメッシュ、7はカラム、8は体液処理器である。しかしながら、本発明における体液処理器はこのような具体例に限定されるものではなく、液の入口および出口を有し、かつ体液処理用粒子の容器外への流出を防止するためのメッシュを備えた容器内に、体液処理用粒子を充填したものであれば、形状は特に限定されない。

- 25 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の方法を実施例に基づいて具体的に説明するが、これらに限定されるものではない。

参考例

両端に孔径 $15\ \mu\text{m}$ のフィルターを装着したガラス製円筒カラム（内径 $9\ \text{mm}$ 、カラム長 $150\ \text{mm}$ ）にアガロース材料（バイオラッド（Bio-rad）社製の Biogel A-5m、粒径 $50\sim 100$ メッシュ）、ビニル系高分子材料（東ソー（株）製のトヨパール HW-65、粒径 $50\sim 100\ \mu\text{m}$ ）およびセルロース材料（チッソ（株）製のセルロファイン GC-700m、粒径 $45\sim 105\ \mu\text{m}$ ）をそれぞれ均一に充填し、ペリスタティックポンプにより水を流し、流速と圧力損失 ΔP との関係を求めた。その結果を図 2 に示す。

図 2 に示すごとく、トヨパール HW-65 およびセルロファイン GC-700m が圧力損失の増加にほぼ比例して流速が増加するのに対し、Biogel A-5m は圧密化を引き起こし、圧力損失を増加させても流速が増加しないことがわかる。本発明においては前者のごとく、圧力損失 ΔP と流速の関係が、少なくとも圧力損失が $0.3\ \text{kgf}/\text{cm}^2$ （約 $220\ \text{mmHg}$ ）になるまでは直線関係にあるものを硬質という。

15 実施例 1

平均粒径約 $190\ \mu\text{m}$ の多孔質セルロースビーズ（チッソ（株）製） $2000\ \text{ml}$ に水 $2000\ \text{ml}$ 、 $2\ \text{N}$ NaOH 水溶液 $1060\ \text{ml}$ およびクロロメチルオキシラン $360\ \text{ml}$ を加え、 40°C で 2 時間攪拌して反応させた。反応後ビーズを水で十分洗浄してエポキシ化セルロースビーズを得た。

20 デキストラン硫酸（名糖産業（株）、硫黄含量約 18% ） $930\ \text{g}$ を $630\ \text{ml}$ の水に溶解したデキストラン硫酸水溶液を調製し、エポキシ化セルロースビーズ $2000\ \text{ml}$ および水 $100\ \text{ml}$ を加えた。更に、 NaOH 水溶液で $\text{pH } 9.5$ に調整した後、 45°C で 22 時間反応させた。反応後、ビーズを水および NaCl 水で十分洗浄した後、 2 -アミノエタノール $19.6\ \text{ml}$ を加え、 45°C で
25 2 時間静置し、未反応のエポキシ基を封止した。その後、水で十分洗浄してデキストラン硫酸固定セルロースビーズ（体液処理用粒子）を得た。

この体液処理用粒子を沈降体積で $138\ \text{ml}$ はかり取り、目開き $50\ \mu\text{m}$ のポリエステル製メッシュ 2 枚が固定して装着され、そのメッシュ間の距離が $18.8\ \text{cm}$ である内径 $3.1\ \text{cm}$ の円筒形の容器（充填部分の空間容積約 $142\ \text{ml}$

)に充填して、充填率約97%、占有率約100%の体液処理器を得た。充填液には生理食塩液を用いた。

この体液処理器にクエン酸で抗凝固したウシ血液（イオン化Ca濃度約0.45mM）1200mlを血液プールとして、流速20ml/min（空塔線速約2.6cm/min）で循環通血した（通血開始時を0分とする）。その結果、0～90分では安定した血球通過性を示した。この時、体液処理器の圧力損失は70mmHg前後で安定していた。その後の90～95分では、流速を29ml/min（空塔線速約3.9cm/min）に上げたところ、体液処理器の圧力損失は110mmHg前後で安定して通血することができた。また95～100分では、流速を39ml/min（空塔線速約5.2cm/min）に上げたところ、体液処理器の圧力損失は160mmHg前後で安定して通血することができた。さらに100～105分では、流速を49ml/min（空塔線速約6.5cm/min）に上げたところ、体液処理器の圧力損失は210mmHg前後で安定して通血することができた。また血球の通過率も良好であった。各血球の通過率を表1に示した。

なお、血球の通過率は、体液処理器の入口および出口から血液を経時的にサンプリングし、血球カウンター（シスメックス（株）社製、K-4500）にて血球数を測定し、下式により算出した。

血球の通過率＝体液処理器出口の血球数／体液処理器入口の血球数

20

実施例2

実施例1にて作製した体液処理用粒子を沈降体積で142mlはかり取り、実施例1と同じ容器に充填して充填率約100%、占有率約100%の体液処理器を得た。充填液には生理食塩液を用いた。

25 この体液処理器にクエン酸で抗凝固したウシ血液（イオン化Ca濃度約0.6mM）1200mlを血液プールとして、流速20ml/min（空塔線速約2.6cm/min）で循環通血した（通血開始時を0分とする）。その結果、0～90分では安定した血球通過性を示した。この時、体液処理器の圧力損失は90mmHg前後で安定していた。その後の90～95分では、流速を29ml/m

in (空塔線速約 3.9 cm/min) に上げたところ、体液処理器の圧力損失は 130 mmHg 前後で安定して通血することができた。また $95 \sim 100$ 分では、流速を 39 ml/min (空塔線速約 5.2 cm/min) に上げたところ、体液処理器の圧力損失は 190 mmHg 前後で安定して通血することができた。

- 5 さらに $100 \sim 105$ 分では、流速を 49 ml/min (空塔線速約 6.5 cm/min) に上げたところ、体液処理器の圧力損失は 250 mmHg 前後で安定して通血することができた。また血球の通過率も良好であった。各血球の通過率を表 1 に示した。

10 実施例 3

- 実施例 1 にて作製した体液処理用粒子を沈降体積で 708 ml はかり取り、目開き $48 \mu\text{m}$ のポリエステル製メッシュ 2 枚が固定して装着され、そのメッシュ間の距離が 19 cm である内径 7.0 cm の円筒形の容器 (充填部分の空間容積約 730 ml) に充填して、充填率約 97% 、占有率約 100% の体液処理器を得た。充填液にはクエン酸-クエン酸ナトリウム緩衝液 ($\text{pH} = 6.0$) を用いた。

- この体液処理器に対し、生理食塩液 2000 ml で洗浄後、クエン酸で抗凝固したウシ血液 (イオン化 Ca 濃度約 0.5 mM) 7000 ml を血液プールとし、流速 100 ml/min (空塔線速約 2.6 cm/min) で循環通血した (通血開始時を 0 分とする)。その結果、 $0 \sim 90$ 分では安定した血球通過性を示した。この時、体液処理器の圧力損失は 70 mmHg 前後で安定していた。その後の $90 \sim 95$ 分では、流速を 150 ml/min (空塔線速約 3.9 cm/min) に上げたところ、体液処理器の圧力損失は 110 mmHg 前後で安定して通血することができた。また $95 \sim 100$ 分では、流速を 200 ml/min (空塔線速約 5.2 cm/min) に上げたところ、体液処理器の圧力損失は 160 mmHg 前後で安定して通血することができた。また血球の通過率も良好であった。各血球の通過率を表 1 に示した。

比較例 1

実施例 1 にて作製した体液処理用粒子を沈降体積で 146 ml はかり取り、実施例 1 と同じ容器に充填して、充填率約 103%、占有率 100% 超の体液処理器を得た。充填液には生理食塩液を用いた。

この体液処理器にクエン酸で抗凝固したウシ血液（イオン化 Ca 濃度約 0.6 mM）1200 ml を血液プールとして、流速約 20 ml/min（空塔線速約 2.6 cm/min）で循環通血した。その結果、約 75 分まで圧力損失 90 mmHg 前後で安定した通血が達成できたが、以降圧力損失の漸増が認められ、90 分時点で圧力損失が約 120 mmHg まで上昇し、血球通過率の経時的な低下が認められた。各血球の通過率を表 1 に示した。

10

比較例 2

平均粒径約 210 μ m の多孔質セルロースビーズを用いて、実施例 1 と同様の工程によりデキストラン硫酸固定セルロースビーズ（体液処理用粒子）を得た。この体液処理用粒子を沈降体積で 781 ml はかり取り、実施例 3 と同じ容器に 15 充填して、充填率約 107%、占有率 100% 超の体液処理器を得た。充填液には生理食塩液を用いた。

この体液処理器に対し、実施例 3 と同様にクエン酸で抗凝固したウシ血液（イオン化 Ca 濃度約 0.45 mM）7000 ml を血液プールとし、流速 100 ml/min（空塔線速約 2.6 cm/min）で循環通血したところ、当初は圧力損失約 100 mmHg で安定して通血できていたが、約 30 分後に圧力損失が急上昇し、約 40 分後には圧力損失約 350 mmHg となり、体液処理用粒子が 20 圧密化し、血液が流せない状態となった。血球通過率、特に血小板の通過率が極めて低かった。各血球の通過率を表 1 に示した。

25 実施例 4

実施例 1 にて作製した体液処理用粒子を沈降体積で 13.4 ml はかり取り、目開き 50 μ m のポリエステル製メッシュ 2 枚が固定して装着され、そのメッシュ間の距離が 19 cm である内径 1 cm の円筒形の容器（充填部分の空間容積約 14.9 ml）に充填して、充填率約 90%、占有率約 100% の体液処理器を

得た。充填液にはクエン酸－クエン酸ナトリウム緩衝液（ $pH=6.0$ ）を用いた。

この体液処理器を生理食塩液 2000 ml で洗浄後、クエン酸で抗凝固したウシ血液（イオン化 Ca 濃度約 0.2 mM）60 ml を血液プールとし、初期の 15 分までは 0.6 ml/min（空塔線速約 0.76 cm/min）で、15 分以降は 1.6 ml/min（空塔線速約 2.0 cm/min）で循環通血したところ、血球の通過性は良好で、安定した通血性を示した。各血球の通過率を表 1 に示した。

10 比較例 3

実施例 1 にて作製した体液処理用粒子を沈降体積でそれぞれ 15.5 ml、16.4 ml、17.9 ml はかり取り、実施例 4 と同じ容器にそれぞれ充填して、充填率がそれぞれ約 104%、約 110%、約 120%、占有率がいずれも 100% 超の体液処理器を得た。充填液には生理食塩液を用いた。

15 この体液処理器に実施例 4 と同じ方法でウシ血液を流したところ、いずれも血小板の通過性が不安定で、かつカラム詰まりが発生し、60 分以上は通血できなかった。各血球の通過率を表 1 に示した。

実施例 5

20 実施例 1 にて作製した体液処理用粒子を沈降体積で 11.9 ml はかり取り、目開き 50 μm のポリエステル製メッシュ 2 枚が固定して装着され、そのメッシュ間の距離が 16.2 cm である内径 1 cm の円筒形の容器（充填部分の空間容積約 12.7 ml）に充填して、充填率約 94%、占有率約 100% の体液処理器を得た。充填液には生理食塩液を用いた。

25 この体液処理器に、血液に対し 10% 容量の ACD-A 液で抗凝固したヒト血液を、ワンパス方式で 1.2 ml/min（空塔線速約 1.5 cm/min）で流したところ、血球通過性は良好で、安定した通血性を示した。各血球の通過率を表 1 に示した。

比較例 4

実施例 1 にて作製した体液処理用粒子を沈降体積でそれぞれ 14.0 ml、15.2 ml はかり取り、実施例 5 と同じ容器に充填して、充填率がそれぞれ約 110%、約 126%、占有率がいずれも 100% 超の体液処理器を得た。充填液

5 には生理食塩液を用いた。

実施例 5 と同様にヒト血液を流したところ、いずれも血小板の通過性が不安定で、約 30 分で血液が流せなくなった。各血球の通過率を表 1 に示した。

実施例 6

10 平均粒径約 190 μ m の多孔質セルロースビーズを平均粒径約 270 μ m の多孔質セルロースビーズに替えたほかは、実施例 1 と同様の方法にて体液処理用粒子を得た。

この体液処理用粒子を沈降体積で 13.9 ml はかり取り、実施例 4 と同じ容器に充填して、充填率約 93%、占有率約 100% の体液処理器を得た。充填液

15 には生理食塩液を用いた。

この体液処理器に対し、血液に対し 10% 容量の ACD-A 液で抗凝固したヒト血液 70 ml を血液プールとし、初期の 15 分までは 0.6 ml/min (空塔線速約 0.76 cm/min) で、15 分以降は 1.6 ml/min (空塔線速約 2.0 cm/min) で循環通血したところ、血球の通過性は良好で、安定

20 した通血性を示した。各血球の通過率を表 1 に示した。

また、本体液処理器は低密度リポ蛋白コレステロール (LDL-C) やトリグリセリド (TG) の効率的な吸着が認められた。

	通血前	通血後
血液プールの LDL-C 濃度	88	20
25 (mg/dl-血漿)		
血液プールの TG 濃度	110	57
(mg/dl-血漿)		

表 1

		血球通過率[%]					
	通血条件	充填率 [%]	占有率 [%]		30分 60分 90分		
実施例 1	ウシ血液／循環	97	100	赤血球	97	101	101
				白血球	96	89	86
				血小板	86	87	86
実施例 2	ウシ血液／循環	100	100	赤血球	104	98	98
				白血球	98	93	91
				血小板	89	117	93
実施例 3	ウシ血液／循環	97	100	赤血球	112	92	100
				白血球	101	80	80
				血小板	110	93	107
実施例 4	ウシ血液／循環	90	100	赤血球	108	91	89
				白血球	102	99	101
				血小板	112	102	94
実施例 5	ヒト血液／ワンパス	94	100	赤血球	100	通血せず	通血せず
				白血球	100	通血せず	通血せず
				血小板	97	通血せず	通血せず
実施例 6	ヒト血液／循環	93	100	赤血球	100	100	100
				白血球	99	99	100
				血小板	99	94	101
比較例 1	ウシ血液／循環	103	100超	赤血球	101	97	93
				白血球	95	86	68
				血小板	58	61	2
比較例 2	ウシ血液／循環	107	100超	赤血球	98	通血不能	通血不能
				白血球	67	通血不能	通血不能
				血小板	11	通血不能	通血不能
比較例 3-1	ウシ血液／循環	104	100超	赤血球	76	通血不能	通血不能
				白血球	99	通血不能	通血不能
				血小板	12	通血不能	通血不能
3-2	ウシ血液／循環	110	100超	赤血球	75	58	通血不能
				白血球	99	89	通血不能
				血小板	43	26	通血不能
3-3	ウシ血液／循環	120	100超	赤血球	81	通血不能	通血不能
				白血球	95	通血不能	通血不能
				血小板	19	通血不能	通血不能
比較例 4-1	ヒト血液／ワンパス	110	100超	赤血球	96	通血せず	通血せず
				白血球	100	通血せず	通血せず
				血小板	9	通血せず	通血せず
4-2	ヒト血液／ワンパス	126	100超	赤血球	97	通血せず	通血せず
				白血球	100	通血せず	通血せず
				血小板	36	通血せず	通血せず

実施例 7

実施例 1 にて作製した体液処理用粒子を沈降体積でそれぞれ 640 ml、654 ml はかり取り、実施例 3 と同じ容器それぞれに充填し、充填率がそれぞれ約 88%、約 90%、占有率がいずれも約 100% の 2 つの体液処理器を得た。充填液はクエン酸-クエン酸ナトリウム緩衝液 (pH=6.0) を用いた。

これらの体液処理器を適当な緩衝材で包装し、箱に入れ、輸送、保存などを想定し、JIS Z0232「包装貨物及び容器の振動試験方法」に準じ、水平及び垂直方向に各 1 時間振動させた。振動後の体液処理器から微粒子が含まれない液で体液処理用粒子を洗い流しながら、充填液とともに全量をスラリー状態で回収容器に取り出した。このスラリー溶液を振盪し、体液処理用粒子から微粒子を離し、3 分間静置させた後、上澄み液を 2 ml 採取して上澄み液中の微粒子濃度を測定した。微粒子濃度にスラリー中の液体体積を掛けて、体液処理器内の微粒子数を測定したところ、10 μ m 以上約 50 μ m 未満の微粒子数は平均で 4904 個、25 μ m 以上約 50 μ m 未満の微粒子数は平均で 455 個であった。なお、微粒子濃度の測定には電気抵抗法によるコールターカウンターを用い、アパチャーチューブは 100 μ m のものを用いた。

実施例 8

実施例 1 にて作製した体液処理用粒子を沈降体積で 655 ml はかり取り、実施例 3 と同じ容器に充填して、充填率約 90%、占有率約 100% の体液処理器を得た。充填液はクエン酸-クエン酸ナトリウム緩衝液 (pH=6.0) を用いた。

この体液処理器を実施例 7 と同様にして振動させた。振動後の体液処理器を用いて、実際の使用を想定した下記の方法により、体液処理器から流出した微粒子数を測定した。

体液処理器に注射用生理食塩液を 100 ml/min (空塔線速約 2.6 cm/min) で 2 時間送液し、送液直後、0.5 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間の体液処理器から流出した試験液を採取した。同時に注射用生理食塩液を空試験液として採取した。コールターカウンターを用いて試験液および空試験液の微

粒子数を測定し、試験液と空試験液との微粒子数の差を発生微粒子数とした。体液処理器から流出した微粒子数を測定した結果、微粒子は検出されなかった。

実施例 9

- 5 市販の酢酸セルロースをジメチルスルホキシドとプロピレングリコールの混合溶剤に溶解し、この溶液を特開昭 63-117039 号公報に記載された方法（振動法）により液滴化し、凝固させて、酢酸セルロースビーズを得た。この粒子を水酸化ナトリウム水溶液と混和することにより加水分解反応をおこない、セルロースビーズを得た。このセルロースビーズの平均粒径は $460\text{ }\mu\text{m}$ であった。

- 10 このエポキシ化セルロースビーズ 1700 ml に水を加え全量を 3400 ml としたのち、 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 900 ml を加え、 40°C とした。これにクロロメチルオキシラン 310 ml を加え、 40°C で攪拌下 2 時間反応させた。反応終了後ビーズを水で十分に洗浄し、エポキシ化セルロースビーズを得た。

- このエポキシ化セルロースビーズ 1000 ml に n -ヘキサデシルアミン 20
15 g を加え、 50% (v/v) エタノール水溶液中、 45°C で静置下、6 日間反応させた。反応終了後、 50 (v/v) % エタノール水溶液、エタノール、 50 (v/v) % エタノール水溶液、水の順に十分に洗浄し、 n -ヘキサデシルアミン固定化セルロースビーズ（体液処理用粒子）を得た。

- この体液処理用粒子を沈降体積でそれぞれ 300 ml 、 330 ml はかり取り、
20 目開き $150\text{ }\mu\text{m}$ のポリエステル製メッシュ 2 枚が固定して装着され、そのメッシュ間の距離が 9.1 cm である内径 7.0 cm の円筒形の容器（充填部分の容積約 350 ml ）にそれぞれ充填して、充填率がそれぞれ約 86% 、約 94% 、占有率がいずれも約 98.9% の体液処理器を得た。充填液はクエン酸-クエン酸ナトリウム緩衝液 ($\text{pH}=6.0$) を用いた。

- 25 実施例 7 と同じ方法で、これら体液処理器に振動を加えた後、体液処理器内の微粒子数を測定したところ、 $10\text{ }\mu\text{m}$ 以上約 $50\text{ }\mu\text{m}$ 未満の微粒子数は平均で 4851 個、 $25\text{ }\mu\text{m}$ 以上約 $50\text{ }\mu\text{m}$ 未満の微粒子数は平均で 139 個であった。

比較例 5

実施例 9 にて作製した体液処理用粒子を沈降体積でそれぞれ 300 ml、335 ml はかり取り、実施例 9 と同じ容器に充填して、充填率がそれぞれ約 87%、約 94%、占有率がいずれも約 94% の体液処理器を得た。充填液はクエン酸－クエン酸ナトリウム緩衝液（pH＝6.0）を用いた。

- 5 実施例 7 と同じ方法で、これら体液処理器に振動を加えた後、体液処理器内の微粒子数を測定したところ、10 μ m 以上約 50 μ m 未満の微粒子数は平均で 40589 個、25 μ m 以上約 50 μ m 未満の微粒子数は平均で 2622 個であった。

10 実施例 10

平均粒径約 190 μ m の多孔質セルロースビーズを平均粒径約 240 μ m の多孔質セルロースビーズに替えたほかは、実施例 1 と同様の方法にて体液処理用粒子を得た。

- この体液処理用粒子を沈降体積で 708 ml はかりとり、目開き 48 μ m のポリエステル製メッシュ 2 枚が固定して装着され、そのメッシュ間の距離が 19.8 cm である内径 7 cm の円筒形の容器（充填部分の容積約 760 ml）に充填して、充填率約 93%、占有率約 98% の体液処理器を得た。充填液にはクエン酸－クエン酸ナトリウム緩衝液（pH＝6.0）を用いた。
- 15

- 実施例 7 と同じ方法で、これら体液処理器に振動を加えた後、体液処理器内の微粒子数を測定したところ、10 μ m 以上約 50 μ m 未満の微粒子数は平均で 638 個、25 μ m 以上約 50 μ m 未満の微粒子数は平均で 1021 個であった。
- 20

産業上の利用可能性

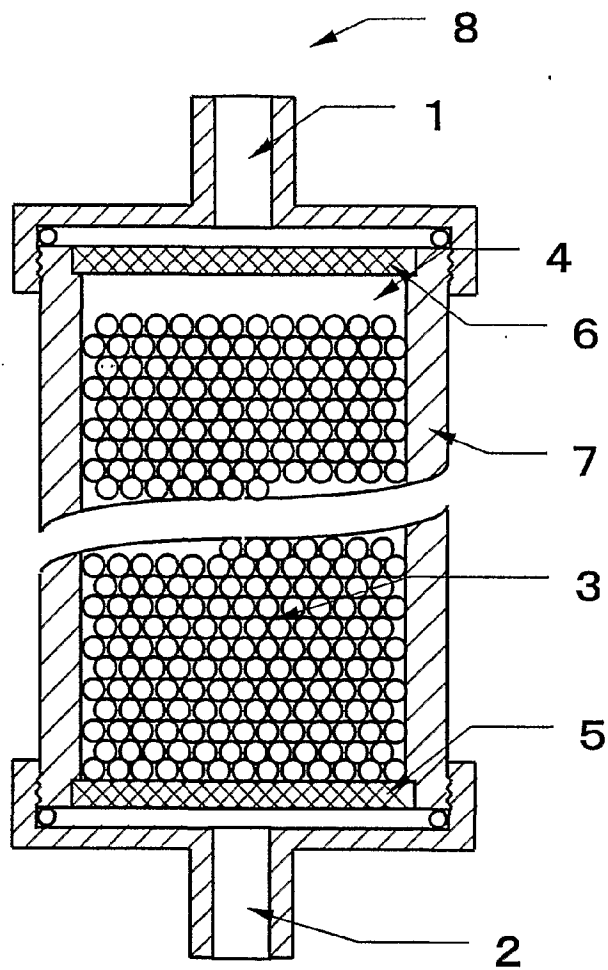
- 本発明により、直接血液灌流が可能で、血球の通過性が良好で、かつ微粒子発生、流出に関する危険性が極めて小さい、安全で実用的な体液処理器を提供できる。また直接血液処理ができる体液処理器を提供することにより、治療時間の短縮など、患者や医療スタッフへの負担を大きく軽減することができる。
- 25

請求の範囲

1. 液の流入口と流出口を有し、かつ流出口近傍にメッシュが装着された容器内に体液処理用粒子および充填液が充填された体液処理器であって、体液処理用
- 5 粒子を充填する空間の容積に対する充填された体液処理用粒子の沈降体積の割合が100%以下であり、かつ体液処理器内の体液処理用粒子を充填する空間が体液処理用粒子および充填液により95%以上100%以下で満たされている直接血液灌流が可能な体液処理器。
- 10 2. 体液処理用粒子の平均粒径が80 μ m以上500 μ m以下である請求の範囲1記載の直接血液灌流が可能な体液処理器。
3. メッシュの目開きが、20 μ m以上でかつ体液処理用粒子の平均粒径の1/2未満の大きさである請求の範囲1記載の直接血液灌流が可能な体液処理器。
- 15 4. 体液処理用粒子が硬質である請求の範囲1記載の直接血液灌流が可能な体液処理器。
5. 体液処理用粒子の担体が親水性担体である請求の範囲1記載の直接血液灌
- 20 流が可能な体液処理器。
6. 体液処理用粒子の担体がセルロース類よりなる担体である請求の範囲1記載の直接血液灌流が可能な体液処理器。

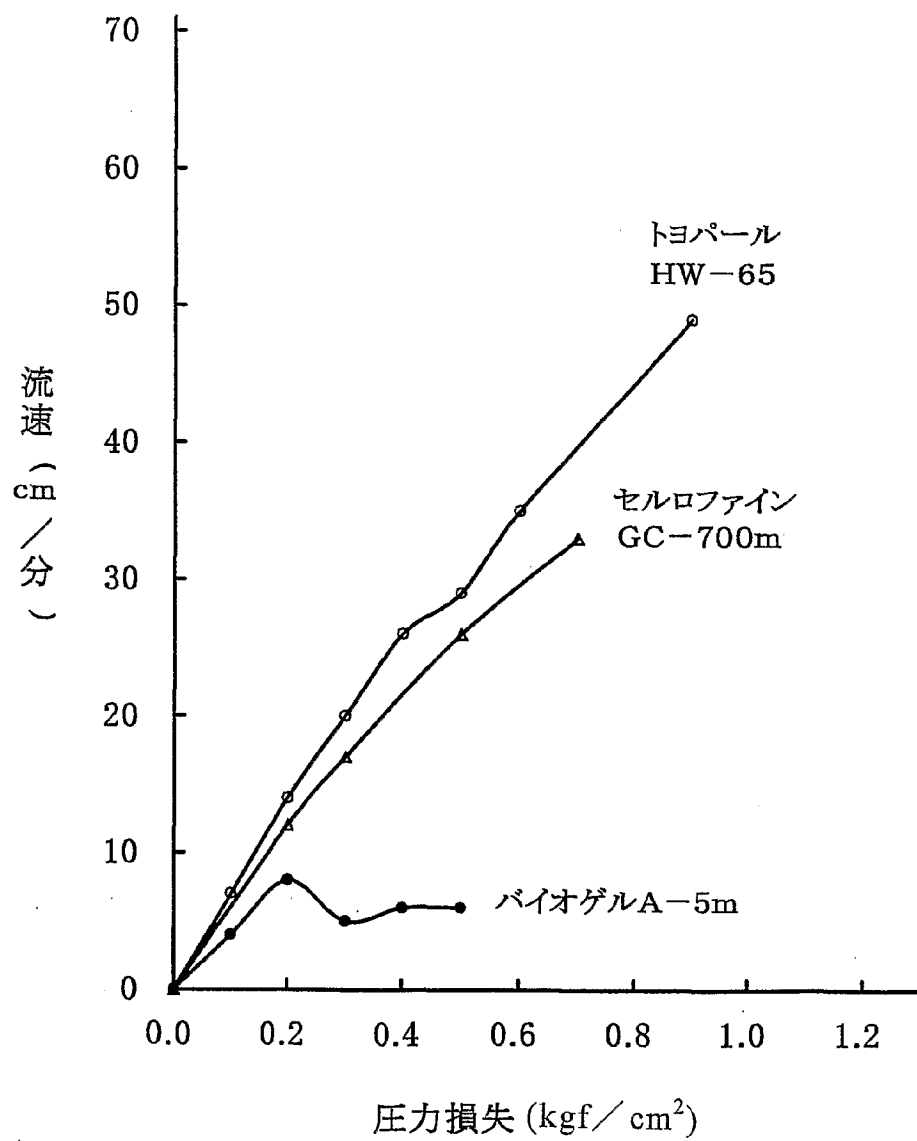
1/2

図 1



2/2

図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00683

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61M1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61M1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 61-11620 B2 (Terumo Corp.), 03 April, 1986 (03.04.86), Full text; Figs. 1 to 4 (Family: none)	1-6
A	JP 10-5329 A (Kaneka Corp.), 13 January, 1998 (13.01.98), Full text (Family: none)	1-6
A	JP 3-242300 A (Mitsubishi Kasei Corp.), 29 October, 1991 (29.10.91), Full text (Family: none)	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
07 May, 2002 (07.05.02)

Date of mailing of the international search report
28 May, 2002 (28.05.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1⁷ A61M 1/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1⁷ A61M 1/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2002年
 日本国登録実用新案公報 1994-2002年
 日本国実用新案登録公報 1996-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 61-11620 B2 (テルモ株式会社) 1986.04.03 全文、第1-4図 (ファミリー無し)	1-6
A	JP 10-5329 A (鐘淵化学工業株式会社) 1998.01.13 全文 (ファミリー無し)	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.05.02

国際調査報告の発送日

28.05.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

生越 由美



3E

8208

電話番号 03-3581-1101 内線 3346

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 3-242300 A (三菱化成株式会社) 1991. 10. 29 全文、(ファミリー無し)	1-6